

Антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы. Стандартный подход и результаты инновационных исследований

К.М. Ньюшко¹, Б.Я. Алексеев^{1, 2, 3}, А.С. Калпинский^{1, 2}, А.Д. Каприн^{1, 2}

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России; 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3;

²кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21;

³кафедра онкологии МИУВ ГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Гормональная терапия (ГТ) с использованием медикаментозной кастрации остается основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. ГТ с использованием нового класса препаратов, блокирующих рецепторы лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), — перспективный и эффективный метод кастрационной терапии, обладающий рядом существенных преимуществ перед аналогами ЛГРГ. В статье представлен обзор результатов исследований по сравнению эффективности и побочных эффектов ГТ с использованием антагонистов и аналогов ЛГРГ, приведены результаты российского многоцентрового исследования, освещающего отечественный опыт применения дегареликса.

Ключевые слова: рак предстательной железы, аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, дегареликс, кастрационная рефрактерность, сердечно-сосудистая патология, кардиоваскулярный риск

Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. A standard approach and the results of innovative studies

K.M. Nyushko¹, B.Ya. Alekseev^{1, 2, 3}, A.S. Kalpinsky^{1, 2}, A.D. Kaprin^{1, 2}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Pr., Moscow 125284;

²Department of Urology with Course of Urologic Oncology, Faculty for Postgraduate Training of Health Workers, Peoples' Friendship University of Russia; 21, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198;

³Department of Oncology, Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions; 11, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125080, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most burning problems of modern urologic oncology. Hormonal therapy (HT) using medical castration remains a basic therapy for metastatic PC. HT with a novel class of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor antagonists is a promising and effective castration treatment option that has a number of significant advantages over LHRH analogues. The paper reviews the results of trials comparing the efficiency and adverse reactions of HT using LHRH antagonists and analogues and gives those of a Russian multicenter study covering the countrywide experience with degarelix.

Key words: prostate cancer, luteinizing hormone-releasing hormone analogues and antagonists, degarelix, castration-refractoriness, cardiovascular disease, cardiovascular risk.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Повышенный интерес к данной патологии объясняется сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности от РПЖ во всем мире. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где РПЖ продолжает занимать 1-е место в структуре онкологической патологии, несмотря на наметившиеся в последние годы тенденции к снижению показателей заболеваемости. В России

заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2012 г. зарегистрировано 27 046 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100 тыс. мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83 %, что соответствует 1-му месту по темпам прироста данного показателя. Локализованный РПЖ диагностирован у 44,8 % больных, местно-распространенный — у 34,9 % пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ верифицирован у 18,5 % больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8 % больных.

Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56 % [1].

Гормональная терапия (ГТ) является основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. Впервые зависимость клеток опухоли ПЖ от уровня тестостерона в сыворотке крови показал в своем исследовании С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. В своих работах С. Huggins и соавт. доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток ПЖ зависит от концентрации тестостерона в сыворотке, они продемонстрировали также эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [2]. К основным методам ГТ относятся билатеральная орхиэктомия, терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов — максимальная (комбинированная) андрогенная блокада (МАБ) и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии 1-й линии из-за выраженной сердечно-сосудистой и печеночной токсичности эстрогенов [3]. В клинической практике сегодня наиболее распространена методика андрогендепривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги или антагонисты ЛГРГ) кастрации.

В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРГ: гозерелин, трипто-релин, бузерелин и леупролид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и однотипны по вызываемому эффекту действия и имеют равную эффективность при сравнении с билатеральной орхиэктомией [4]. Терапия агонистами и антагонистами ЛГРГ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и нивелируются после отмены препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации и низкой концентрации тестостерона в сыворотке крови (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и др.). Тем не менее длительная терапия ЛГРГ-агонистами также может быть ассоциирована с риском развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, а также остеопороза. Так, в одном из крупных исследований, в которое вошли 14 597 больных местно-распространенным или диссеминированным РПЖ, получавших ГТ с использованием аналогов ЛГРГ, проведен ретроспективный анализ ассоциированных с данной терапией осложнений. Результаты исследования показали, что назначение агонистов ЛГРГ сопровождалось достоверным увеличением риска возникновения сахарного диабета на 15 %,

развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 19 %, инфаркта миокарда на 28 %, внезапной сердечной смерти на 35 %, инсульта на 21 %. МАБ имела положительную корреляционную зависимость с частотой развития значимых коронарных событий, в то время как кастрационная терапия аналогами ЛГРГ — с вероятностью возникновения ИБС и ее типичных кардиоваскулярных осложнений [5].

Другим, наиболее значимым недостатком ГТ с применением аналогов ЛГРГ является так называемый феномен «вспышки», который наблюдается на начальных этапах проведения терапии данными препаратами и обусловлен механизмом действия аналогов ЛГРГ. Эффект «вспышки» характеризуется временным подъемом уровня тестостерона вследствие гиперстимуляции клеток аденогипофиза, который сохраняется до развития даунрегуляции питуицитов аденогипофиза. Развитие феномена «вспышки» может сопровождаться ухудшением состояния больного, усилением выраженности костных болей или развитием серьезных осложнений онкологического процесса. По этой причине терапию аналогами ЛГРГ на начальных этапах проводят под прикрытием антиандрогенов для нивелирования данного эффекта. В то же время дополнительное назначение антиандрогенов может приводить к повышению токсичности проводимой терапии и увеличению риска развития осложнений. По данным литературы, усугубление клинических симптомов заболевания при развитии эффекта «вспышки» может наблюдаться у 10–41 % больных [6].

Кроме того, на протяжении терапии аналогами ЛГРГ могут наблюдаться изменения концентрации тестостерона, его увеличение выше кастрационного уровня — так называемые всплески тестостерона, которые также могут приводить к снижению эффективности проводимой кастрационной терапии. Стабильный кастрационный уровень тестостерона является основной задачей при проведении ГТ и подтверждением ее эффективности. В исследовании V. Bertaglia и соавт. показано, что максимально низкий кастрационный уровень тестостерона (< 20 нг/дл), а также поддержание данного уровня на протяжении всего периода терапии играет предикторную роль при оценке таких показателей эффективности ГТ у больных РПЖ, как выживаемость без биохимического прогрессирования и общая выживаемость (ОВ). Так, у больных, у которых уровень тестостерона через 6 мес после начала терапии составил ≤ 30 нг/дл, наблюдались максимальные показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с теми, у которых не было достигнуто таких значений. Кроме того, уровень тестостерона имел прогностическое значение при оценке показателей ОВ в подгруппе больных с биохимическим прогрессированием после проведенного

радикального лечения [7]. Таким образом, поддержание стабильной кастрационной концентрации тестостерона у больных РПЖ на фоне проведения ГТ служит важным критерием эффективности проводимой терапии. Терапия аналогами ЛГРГ может сопровождаться подъемами уровня тестостерона, а также развитием эффекта «вспышки» на начальных этапах проводимого лечения.

Новый класс препаратов, направленных на достижение медикаментозной кастрации, представляют антагонисты ЛГРГ. Механизм их действия заключается в блокировании рецепторов ЛГРГ питуицитов, при этом не повышается синтез лютеинизирующего гормона и тестостерона при инициации ГТ, нивелируется эффект «вспышки» и не требуется симультанного назначения антиандрогенов. Кроме того, на протяжении всего периода терапии антагонистами концентрации тестостерона в сыворотке крови остаются стабильными, не превышающими кастрационных значений [8].

Одним из наиболее изученных антагонистов ЛГРГ, в том числе на основании исследований, проведенных в Российской Федерации, является препарат дегареликс (Фирмагон®). Исследования по изучению возможности применения данного препарата в клинической практике у больных РПЖ продемонстрировали его эффективность и безопасность у больных РПЖ [9–11]. Наиболее интересны результаты сравнительных исследований эффективности дегареликса и аналогов ЛГРГ. Так, в исследовании E. D. Crawford и соавт. были включены 386 пациентов, рандомизированных на терапию дегареликсом в стартовой дозе 240 мг с последующими поддерживающими инъекциями препарата в дозе 160 или 80 мг и терапию аналогом ЛГРГ леупролидом в дозе 7,5 мг. Через 12 мес с момента начала терапии больных, получавших леупролид, переводили на инъекции дегареликса. После кроссовера все пациенты продолжали получать дегареликс в стандартной дозе [12]. Исходные клинические характеристики больных, включенных в исследование, были сопоставимы в группах сравнения. Период наблюдения, включавший основное и продленное исследования, составил 5 лет. Средняя длительность терапии дегареликсом за весь период исследования равнялась 57,1 (12,8–72,4) мес. Результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность проводимого лечения. На фоне применения дегареликса средние показатели тестостерона в течение первых 3 мес терапии в рамках продленного наблюдения составили 0,1 нг/мл (т. е. ниже кастрационного уровня 0,5 нг/мл). Кроме того, в группе больных, получавших терапию дегареликсом, риск биохимического прогрессирования заболевания был на 34 % ниже, чем при терапии леупролидом. При кроссовере и переводе пациентов с терапии леу-

пролидом на дегареликс отмечены еще более значительные результаты. Так, в ходе контрольного промежуточного обследования, выполненного спустя 2,5 года после перевода больных на дегареликс, отмечалось достоверное снижение риска биохимического рецидива с 20 до 8 % ($p = 0,003$) с сохранением достигнутого эффекта ГТ на протяжении не менее 4 лет наблюдения. Улучшение показателей безрецидивной выживаемости при переключении на дегареликс наблюдалось во всех подгруппах больных, при этом было более выраженным у пациентов с уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл. Независимо от терапевтического режима дегареликса (240–160 или 240–80 мг) в течение 4-летнего периода наблюдения после переключения с терапии леупролидом лабораторные параметры были следующими: средний уровень тестостерона 0,2 нг/мл, средний уровень ПСА 1 нг/мл [12].

Сравнительные исследования по оценке эффективности дегареликса были проведены в том числе с гозерелином. Следует отметить, что всего было проведено 5 сравнительных исследований, оценивших эффективность дегареликса по сравнению с аналогами ЛГРГ и включивших в общей сложности 1925 больных РПЖ. В данной объединенной базе из 5 клинических исследований 1266 больных получали дегареликс, 659 больных – аналоги ЛГРГ. Результаты объединенного анализа полученных в ходе исследований данных показали, что терапия дегареликсом приводила к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания на 29 % по сравнению с применением аналогов ЛГРГ ($p = 0,017$). Кроме того, выраженность болевого синдрома была ниже на 33 % ($p = 0,007$), риск развития костных осложнений – на 58 % ($p = 0,04$), а риск развития инфекционных осложнений по причине обструкции мочевых путей – на 39 % ($p < 0,001$) в группе дегареликса. Одним из наиболее значимых результатов данного исследования явилось достоверное ($p = 0,006$) увеличение показателей ОВ в группе больных, получавших терапию дегареликсом, по сравнению с контрольной популяцией пациентов, получавших терапию аналогами ЛГРГ [13].

Особый интерес вызывают результаты исследования, продемонстрировавшего возможность применения дегареликса у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). Так, исследователями из Германии проведено открытое, многоцентровое исследование (CS. 27) по оценке эффективности 2-й линии ГТ антагонистом ЛГРГ дегареликсом у больных РПЖ с биохимическим прогрессированием заболевания на фоне терапии агонистами ЛГРГ [14]. В исследование включено 25 больных КРРПЖ с зарегистрированным повышением уровня ПСА на фоне терапии аналогами ЛГРГ при подтвержденном кастрационном уровне сывороточного тестостерона ($\leq 0,5$ нг/мл). Первичная цель данного исследования заключалась

в оценке клинического эффекта дегареликса, назначенного во 2-й линии ГТ после выявления признаков ранней кастрационной рефрактерности, с регулярной оценкой динамики ПСА на фоне 3 повторных введений дегареликса. Вторичные цели предусматривали оценку уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также безопасность проводимого лечения в течение всего периода наблюдения. Дегареликс назначали подкожно, в стандартном режиме, начиная с 240 мг в 1-й месяц лечения с последующими ежемесячными введениями препарата в дозе 80 мг. Для подтверждения КРРПЖ использовались стандартные критерии верификации: 2 последовательных повышения уровня ПСА сыворотки с интервалом не менее 2 нед, приводящие к увеличению ПСА $\geq 50\%$ от минимальных значений, достигнутых в результате ГТ, при уровне ПСА $\geq 2,5$ нг/мл. Стабилизация клинического эффекта на фоне 2-й линии ГТ дегареликсом характеризовалась снижением уровня ПСА в течение 3 курсовых введений препарата в пределах не более 10 % от исходного уровня. Полный ответ на терапию дегареликсом расценивался как снижение уровня ПСА на $\geq 50\%$ на фоне 3 введений препарата. По данным клинического обследования у 44 % больных, включенных в исследование, определялся местно-распространенный РПЖ, диссеминированный процесс с метастазами в костях верифицирован у 28 % пациентов. У 76 % больных определялись умеренно или низкодифференцированные опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7–10. Длительность первоначальной терапии агонистами ЛГРГ в среднем составляла 4 года. У 68 % больных в качестве инициальной ГТ использовали режим МАБ. Результаты исследования продемонстрировали снижение или отсутствие отрицательной динамики по уровню ПСА у 64 % больных, получавших дегареликс. В 20 % случаях отмечался полный ответ на терапию дегареликсом, о чем свидетельствовало значительное снижение уровня ПСА к 3-му месяцу наблюдения. Кроме того, у 40 % больных наблюдалось дополнительное снижение концентраций тестостерона в сыворотке крови. Практически у всех больных на фоне курсовых введений дегареликса отмечен высокий контроль ЛГ и ФСГ, что подтверждалось падением их концентраций в крови в 88 и 84 % случаев соответственно. Большинство нежелательных явлений на фоне терапии дегареликсом имели легкую (76 %) или умеренную (20 %) степень выраженности, при этом не было отмечено случаев прекращения терапии или перерыва в курсовом назначении препарата по причине возникшей лекарственной токсичности. На основании результатов исследования был сделан вывод о том, что терапия дегареликсом эффективна при возникновении начальных проявлений кастрационной рефрак-

терности у больных РПЖ с подтвержденным биохимическим прогрессированием болезни [14].

Еще одним преимуществом использования антагонистов ЛГРГ по сравнению с аналогами является подтвержденное в клинических исследованиях снижение риска развития кардиоваскулярных осложнений. Так, в крупном метаанализе, включившем 2328 больных, продемонстрировано достоверное снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений на 40 % по сравнению с больными, получавшими аналоги ЛГРГ. В подгруппе пациентов с наличием сердечно-сосудистых рисков в анамнезе частота развития данных осложнений была на 56 % ниже, чем при терапии аналогами ЛГРГ [15, 16]. Как показали экспериментальные исследования, данный факт, вероятно, объясняется способностью антагонистов ЛГРГ взаимодействовать с фибробластами, мононуклеарами и эндотелиоцитами в составе атеросклеротической бляшки, что приводит к ее стабилизации и снижению интенсивности агрегации на ее поверхности форменных элементов крови и холестерина [17, 18].

Исследование эффективности препарата дегареликс проведено и в Российской Федерации. В постмаркетинговом исследовании, включившем 190 больных РПЖ из 6 онкологических клиник Москвы и 7 центров из других городов России (всего 13 онкологических центров), оценена эффективность и безопасность препарата дегареликс в клинической практике у российских пациентов. Эффективность препарата оценивалась путем анкетирования врачей и пациентов, принимавших участие в исследовании. Средний возраст больных составил $75 \pm 5,5$ года. Локализованный и местно-распространенный РПЖ верифицирован у 67 % больных, метастатический – у 33 % пациентов. Согласно результатам анкет в подгруппе пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ терапию дегареликсом проводили в основном у больных при выявлении биохимического рецидива или прогрессирования заболевания после радикального лечения (хирургического или лучевого). Дифференцировка опухоли по шкале Глисона ≤ 6 баллов верифицирована у 28 % больных, 7 баллов – у 42 %, 8–10 – у 30 % пациентов. Согласно опроснику IPSS на момент включения в исследование у 29 % испытуемых определялись умеренно выраженные симптомы нарушения мочеиспускания, у 44 % наблюдались выраженные дизурические явления. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология имела место у 47 % больных. До начала терапии дегареликсом 62 % больных получали ГТ аналогами ЛГРГ, антиандрогенами либо в режиме МАБ. Терапию дегареликсом проводили на протяжении 3 мес. Изначально у всех больных использовали индукционную дозу препарата 240 мг, в последующем ежемесячно вводили 80 мг дегареликса. Согласно резуль-

татам исследования 92 % больных получили полный курс терапии дегареликсом. У большинства пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА и ответ на проводимое лечение. Терапия была отменена по причине прогрессирования заболевания только у 1,7 % больных. Уровень тестостерона оставался на кастрационных значениях на протяжении всего периода терапии у всех больных. Также следует отметить, что у 68 % пациентов, получавших до включения в исследование ГТ другими препаратами (аналоги ЛГРГ, антиандрогены или комбинацию), отмечена более выраженная супрессия концентраций тестостерона. Переносимость препарата была удовлетворительной. Отмены терапии по причине побочных эффектов или токсичности не отмечено ни у одного пациента. Побочные эффекты наблюдались у 23 % испытуемых и в основном носили легкую степень выраженности. Среди наиболее часто наблюдаемых побочных эффектов терапии отмечались приливы и болезненные ощущения в зоне инъекции препарата. Анкетирование пациентов, проводившееся до начала терапии дегареликсом и по завершении ис-

следования, продемонстрировало улучшение субъективного качества жизни больных во всех подгруппах, в том числе при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, многочисленные исследования подтвердили эффективность и безопасность препарата дегареликс у больных РПЖ. Терапия антагонистами ЛГРГ обладает рядом преимуществ по сравнению с использованием стандартных схем с применением аналогов ЛГРГ, а в ряде случаев может быть эффективна при прогрессировании заболевания на фоне кастрационной терапии данными препаратами. Применение антагонистов ЛГРГ нивелирует эффект «вспышки» и способствует поддержанию тестостерона на стабильном кастрационном уровне. Кроме того, риск развития кардиоваскулярной токсичности при терапии антагонистами ЛГРГ существенно ниже. С учетом данных фактов препарат дегареликс может быть рекомендован для использования в практике при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013.
2. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385–402.
3. Malkowicz S.B. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):108–13.
4. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991;67(5):502–8.
5. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J. et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010;102:39–46.
6. Bubley G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):5–9.
7. Bertaglia V., Tucci M., Fiori C. et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):325–30.
8. Rick F.G., Block N.L., Schally A.V. An update on the use of degarelix in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer. *Oncotargets Ther* 2013;6:391–402.
9. Anderson J. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone blocker for the treatment of prostate cancer. *Future Oncol* 2009;5(4):433–43.
10. Persson B.E., Kold Olesen T., Jensen J.K. Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer. *Neuroendocrinology* 2009;90(3):235–44.
11. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531–8.
12. Crawford E.D., Shore N.D., Moul J.W. et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology* 2014;83(5):1122–8.
13. Klotz L., Miller K., Crawford E.D. et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014 Jan 9. pii: S0302–2838(13)01491–7.
14. Miller K., Rüssel C., Goble S. et al. Open-label, exploratory study of degarelix as second-line hormonal therapy in patients with prostate cancer (CS27). *EAU 2013*; Poster 678.
15. Van Poppel H., Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol* 2012;19(7):594–601.
16. Smith M.R., Klotz L., van der Meulen E. et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. *J Urol* 2011;186(5):1835–42.
17. Tanriverdi F., Gonzalez-Martinez D., Hu Y. et al. GnRH-I and GnRH-II have differential modulatory effects on human peripheral blood mononuclear cell proliferation and interleukin-2 receptor gamma-chain mRNA expression in healthy males. *Clin Exp Immunol* 2005;142(1):103–10.
18. Chen H.F., Jeung E.B., Stephenson M., Leung P.C. Human peripheral blood mononuclear cells express gonadotropin-releasing hormone (GnRH), GnRH receptor, and interleukin-2 receptor gamma-chain messenger ribonucleic acids that are regulated by GnRH in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):743–50.